

## LA INDUCCION DE HEMOXIGENASA 1 PREVIENE LA FALLA SECRETORA BILIAR INDUCIDA POR ESTRÉS OXIDATIVO EN LA RATA

<sup>1</sup>Paula Ceccatto, <sup>1</sup>Pamela L. Martín, <sup>2</sup>Sandra M. Arriaga, <sup>1</sup>Enrique J. Sánchez Pozzi, <sup>1</sup>Marcelo G. Roma, <sup>1,2</sup>Cecilia L. Basiglio

<sup>1</sup>Instituto de Fisiología Experimental (IFISE - CONICET); <sup>2</sup>Area Bioquímica Clínica.  
Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR. Rosario, Argentina

Previamente demostramos que concentraciones fisiológicas de bilirrubina previenen la falla secretora biliar inducida por estrés oxidativo (EO) *in vitro*. En este trabajo evaluamos el efecto de la inducción de hemoxigenasa 1 (HO1) y el consecuente aumento en los niveles endógenos de bilirrubina sobre la colestasis aguda inducida por EO *in vivo*. Para ello, ratas Wistar macho adultas se trataron con hemina (5-20 mg/kg p.c.) y se determinaron las concentraciones de bilirrubina en bilis (mg/dl), encontrándose que la misma aumenta significativamente entre las 6 y las 8 h pos inyección para 20 mg/kg p.c. ( $12,6 \pm 2,5$  vs  $5,3 \pm 0,6$  para el vehículo;  $p < 0,001$ ;  $n = 4$ ). La injuria colestásica oxidativa se indujo utilizando el agente pro-oxidante *tert*-butil hidroperóxido (tBuOOH, 220-880  $\mu\text{mol/kg}$  p.c.) y se monitoreó el flujo biliar ( $\mu\text{l/min/g}$  hígado), encontrándose que el mismo disminuye significativamente entre las 4 y las 6 h pos tratamiento a partir de 440  $\mu\text{mol/kg}$  p.c. ( $p < 0,05$  vs Control;  $n = 6$ ). Posteriormente, se estudió el efecto de la inducción de HO1 sobre la colestasis por EO. El pretratamiento con hemina previno completamente la disminución del flujo biliar inducido por tBuOOH ( $1,65 \pm 0,04$  y  $1,30 \pm 0,03$ ; respectivamente;  $p < 0,01$ ;  $n = 6$ ) y no difirió del Control ( $1,56 \pm 0,01$ ;  $p > 0,05$ ;  $n = 6$ ). El estado redox se evaluó midiendo los niveles de lipoperoxidación, la relación de glutatión oxidado a glutatión total (GSSG/GSht) y la actividad de las enzimas antioxidantes catalasa (CAT) y superóxido dismutasa (SOD). Encontramos que tBuOOH provocó un aumento de la lipoperoxidación ( $0,170 \pm 0,022$  UA vs Control  $0,090 \pm 0,005$  UA;  $p < 0,05$ ;  $n = 6$ ), mientras que el pre-tratamiento con hemina previno este incremento ( $0,082 \pm 0,001$  UA;  $p < 0,05$  vs tBuOOH;  $n = 6$ ). La relación GSSG/GSht aumentó significativamente luego del tratamiento con tBuOOH ( $0,40 \pm 0,09$  vs Control  $0,14 \pm 0,12$ ;  $p < 0,05$ ;  $n = 6$ ), mientras que el pretratamiento con hemina previno este aumento ( $0,20 \pm 0,01$ ,  $p < 0,05$ ;  $n = 6$ ). Tanto la actividad de CAT como la de SOD se encontraron aumentadas en el grupo tBuOOH ( $p < 0,05$  vs Control,  $n = 3$ , para ambas enzimas), mientras que el pretratamiento con hemina previno completamente ambos aumentos ( $p < 0,05$  vs tBuOOH,  $n = 3$ ). Concluimos que la inducción de HO1 y la consecuente elevación de bilirrubina protegen al hígado de la injuria oxidativa, previniendo la colestasis que se origina. Esto contribuiría a limitar la progresión de hepatopatías colestásicas que cursan con EO.